
Antihistaminici - primjena u stomatologiji i mogući nepoželjni učinci

Kata Rošin-Grget
Ileana Linčir

Katedra za farmakologiju
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Antihistamines - Application in Dental Medicine and Possible Undesirable Effects

Sažetak

Stomatolog se u svojoj praksi susreće s alergijskim reakcijama koje se očituju u usnoj šupljini i orofacijalnoj regiji. U liječenju tih reakcija i u slučaju anafilaktičkoga šoka, stomatolog primjenjuje antagoniste H_1 receptora. Neke antagoniste H_1 receptora stomatolog može primijeniti zbog njihova sedativnog, antiemetičnog ili lokalnoanestetičkog djelovanja. Oni se upotrebljavaju i da bi se smanjilo lučenje slina.

Kod primjene antagonista H_1 receptora s izrazito sedativnim učincima stomatolog treba upozoriti svoje bolesnike na moguće smanjenje psihofizičkih sposobnosti. Stomatolog treba imati na umu da će istodobna primjena drugih depresora središnjega živčanog sustava prouzročiti izrazitu sedaciju. Antihistaminici mogu stupiti u interakciju s nizom lijekova, što također može utjecati na nastanak neželjenih reakcija. S druge strane, neki nepoželjni učinci koji nastaju pri dugotrajnoj primjeni H_1 antagonista očituju se u usnoj šupljini. Tako npr. zbog kserostomije takvi pacijenti mogu potražiti pomoć stomatologa.

Poznavanje značajki te skupine lijekova omogućit će stomatologu da iskoristi njihovu terapijsku vrijednost i spriječi moguće nepoželjne reakcije.

Ključne riječi: H_1 antagonisti, primjena u stomatologiji, nepoželjni učinci.

Acta Stomatol Croat
1996; 30: 75—81

STRUČNI RAD

Primljeno: 7. svibnja 1996.
Received: May, 7. 1996.

Uvod

Antihistaminici, H_1 antagonisti, uvedeni su u terapiju prije 50-ak godina. Često se upotrebljavaju u terapiji. Najčešća uporaba antagonista H_1 receptora jest u terapiji alergijskih bolesti te alergijskih reakcija na lijekove, hranu i na druge tvari. Oni inhibiraju učinke histamina, jednog od posrednika alergijskih reakcija. Neki su H_1 antagonisti djelo-

tvorni u terapiji mučnina, povraćanja, a mnogi imaju izrađen sedativni učinak, što se može iskoristiti i u stomatološkoj praksi za smirenje uplašanih bolesnika. Dugotrajna uporaba H_1 antagonista može prouzročiti smanjeno lučenje slina, zbog čega bolesnici mogu potražiti pomoć stomatologa. No tim se nepoželjnim učinkom može poslužiti upravo stomatolog kada želi smanjiti lučenje slina prije ve-

ćih operativnih zahvata u usnoj šupljini. Za potpunije razumijevanje mehanizma djelovanja te skupine lijekova i njihove terapijske primjene potrebno je poznavati ulogu histamina i histaminskih receptora (1).

Histamin

Histamin je biogeni amin široko rasprostranjen u prirodi. Sadržavaju ga otrovi raznih kukaca, podražajne tvari iz kopriva i dr. U čovjeka najveće koncentracije histamina nalazimo u koži, plućima i u sluznici probavnoga sustava. Smješten je u granulama mastocita i bazofilnih leukocita u fiziološki inaktivnom obliku vezan za heparinsko-proteinski kompleks. U mozgu je histamin neurotransmitter ili neuromodulator i pripisuje mu se uloga u regulaciji tjelesne temperature, žeđi, pijenja, sekrecije antidiuretskog hormona, kontroli krvnoga tlaka i percepciji boli. Histamin se u organizmu sintetizira iz aminokiseline histidina uz pomoć enzima dekarboksilaze. Oslobođanje endogenog histamina nastaje od mnogih fizioloških i patofizioloških reakcija te od uporabe nekih lijekova. Ona se oslobađa pri svakom oštećenju tkiva, bez obzira na uzrok. Zatim, histamin se oslobađa za vrijeme alergijskih reakcija uz druge posrednike (leukotriene, serotonin, plazmakinin). Oslobođanje histamina nastaje kao posljedica vezivanja specifičnih antigena na reagine (IgE antitijela) pričvršćene na membranama mastocita i bazofila (2).

Mnogi lijekovi oslobađaju histamin bez prethodne senzibilizacije organizma. To su tzv. liberatori histamina. Postoji ih čitav niz od velikih molekula poput dekstrana, enzima (fosfolipaza) do lijekova raznih farmakodinamskih skupina (morfin, sukcinilkolin, d-tubokurarin, adrenalin, neki antibiotici) i, što je iznenađujuće, samih antihistaminika. Oslobođeni histamin vrlo se brzo metabolizira uz pomoć metiltransferaze i diaminooksidaze na farmakološki inaktivne metabolite koji se uz vrlo male količine nerazgrađenoga histamina izlučuju bubrezima (3).

Učinci histamina

Histamin djeluje preko histaminskih receptora. Do danas su identificirane tri skupine histaminskih receptora, koji se označeni H_1 , H_2 i H_3 . Receptori H_1 odgovaraju klasičnim histaminskim receptorima odgovornima za većinu perifernih učinaka toga biogenog amina. Preko njih histamin uzrokuje izravnu i posrednu mikrovaskularnu dilataciju (kapilara, arteriola i venula). Posljedica toga je pad krvno-

ga tlaka. Proširene krvne kapilare postaju propusne te nastaje serozna eksudacija i edem.

Glatke mišiće gastrointestinalnog sustava, uterusa, velikih krvnih žila i bronha histamin steže (4). Histaminski H_1 receptori postoje i na osjetilnim živcima stimulacijom kojih nastaje depolarizacija, koja se očituje svrbežom i boli. Najveća je koncentracije H_1 receptora u mozgu (5).

Receptori H_2 postoje na parijetalnim želučanim stanicama. Njihovom stimulacijom nastaje povećana ukupna želučana sekrecija, veće lučenje HCl, a posredno se smanjuje lučenje pepsina. Osim u želucu, receptori H_2 postoje u glatkim mišićima arteriola i venula, gdje preko njih biva izazvana relaksacija, te na mastocitima. Fiziološki, ti receptori, čini se, nemaju veću ulogu. Postoje i u mozgu.

Receptori H_3 presinaptički su histaminski receptori koji postoje na neuronima u središnjem živčanom sustavu no njihova uloga još nije konačno utvrđena. Čini se da se preko H_3 receptora provodi regulacija oslobađanja ostalih neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu (7).

H_1 antagonisti

Farmakodinamika

H_1 antagonisti su lijekovi koji sprječavaju učinke histamina posredovanjem histaminskim H_1 receptorima. Često se nazivaju klasičnim antihistaminicima. Oni nemaju utjecaja na stvaranje, oslobađanje i razgradnju histamina već ga samo kompetitivno inhibiraju na receptoru. Kemijska struktura antihistaminika vrlo je slična samom histaminu. Obično se svrstavaju u nekoliko skupina (tablica 1). H_1 antagonisti malo se razlikuju po svojim farmakodinamskim svojstvima. Razlike se uglavnom odnose na potentnost, trajanje djelovanja i utjecaj na druge sustave. H_1 antagonisti sprječavaju učinke histamina na glatke mišiće te histaminom izazvano povećanje kapilarne permeabilnosti i stvaranje edema te nastanak svrbeža. Kako su antagonisti H_1 receptora niske specifičnosti (selektivnosti), oni ne ulaze u interakciju samo s histaminskim receptorima nego i s kolinergičnim-muskarinskim receptorima, -adrenergičnim receptorima i serotoninским receptorima. Zbog toga antagonisti H_1 receptora pokazuju i druge učinke (8):

- Najizraženije djelovanje jest depresija funkcija središnjega živčanog sustava. Sedacija je uobičajena slika pri primjeni većine H_1 antagonista. Očituje se pospanošću, umorom, tromošću, omamlje-

Tablica 1. Antihistaminici-antagonisti H_1 receptora i njihove značajke
 Table 1. Antihistamines- H_1 receptor antagonists and their characteristics

	Sedacija	Antiemetski učinak	Antimuskarinski učinak	Lokalnoanestetski učinak	Trajanje učinka
Derivati etilendiamina klorpiramin (Synopen)	+++	++	++	+	1-4
Derivati fenotijazina prometazin	++++	+++	+++	+	4-6
Derivati piperazina buklizin	++	+++	++	-	4-6
ciklizin	++	+++	++	-	4-6
meklizin	++	+++	+	-	8-24
Derivati piperidina astemizol /Histazol)	-	-	+	-	16-20
terfenadin	-	-	+	-	16-20
Derivati etanolamina difenhidramin (Dimidril)	++++	+++	+++	++	4-6
dimenhidrinat	++++	+++	+++	+	4-6
Derivati propilamina feniramin (Avil)	+	++	++	+	8-10
klorfeniramin	++	++	++	+	8-10

nošću i nekordinacijom, što ograničava dnevne aktivnosti bolesnicima (upravljanje motornim vozilima, rad za strojem i sl.). Noviji pripravci, derivati piperidina (terfenadin, astemizol), nemaju sedativni učinak (9).

- H_1 antagonisti sprječavaju mučninu i povraćanje osobito kod bolesti kretanja (kinetoza) i vestibularnih poremećaja (npr. Menierova bolest i druge vrtoglavice). Pokazuju i blagu antiparkinsoničnu aktivnost. Točan mehanizam središnjega djelovanja nije poznat. Pretpostavlja se da je antiemetično i antiparkinsonično djelovanje H_1 antagonista posljedica središnje blokade kolinergične aktivnosti (2).

- Neki H_1 antagonisti blokiraju ionske kanalice za natrij te razvijaju lokalno anestetičko djelovanje, npr. difenhidramin i prometazin, pa se kadšto rabe kao lokalni anestetici u pacijenata alergičnih na lokalne anestetike.

- Smanjenje sekrecije slin često se javlja pri terapiji H_1 antagonistima, napose derivatima etilen-

diamina i etanolamina i posljedica su antimuskarinskog učinka (6).

Farmakokinetika

Antagonisti H_1 receptora dobro se resorbiraju nakon peroralne i parenteralne primjene, a maksimalne koncentracije u krvi postižu se pri peroralnoj primjeni nakon 2-3 sata i učinci traju obično 4-6 sati (kod derivata piperidina dulje od 20 sati). Lijekovi se jednoliko distribuiraju u tijelu i ulaze u središnji živčani sustav (osim derivata piperidina), placentu i u majčino mlijeko. Stupanj rizika pri uporabi tih lijekova u trudnoći za većinu je lijekova označen C kategorijom rizika, a derivati piperazina i propilamina označeni su B kategorijom. Antagonisti H_1 receptora metaboliziraju se u jetri, a metaboliti, i dio koji nije biotransformiran, izlučuju se urinom (3). Značenje kategorija rizika u trudnoći prema Food and Drug Administration: B kategorija: studije na životinjama nisu pokazale štetne učinke na fetus, ali nema provedenih odgo-

varajućih kliničkih studija na trudnicama. C kategorija: studije na životinjama pokazale su nepoželjne učinke na fetus, ali nema odgovarajućih studija na ljudima.

Terapijska primjena

Množina ljudi koja boluje od raznih oblika alergija posljednjih je desetljeća znatno porasla. Zato je potreba za H_1 antagonistima, koji se široko primjenjuju kod raznih alergijskih bolesti, vrlo velika. Najdjelotvorniji su kod eksudativnog tipa alergijskih reakcija koje se očituju rinitisom, urtikarijom, konjuktivitisom. Često se primjenjuju i na kožu pri ujedu kukaca ili kod atipičnih dermatitisa jer otklanjaju svrbež, iako su topikalno primjenjeni kortikosteroidi u tim stanjima djelotvorniji.

U stomatologiji se H_1 antagonisti primjenjuju u terapiji alergijskih promjena na oralnoj sluznici (npr. stomatitis alergica), te kod angiodema orofacijalnog područja. U slučaju anafilaktičkog šoka, koji se može javiti tijekom rada stomatologa, antagonisti H_1 receptora primjenjuju se kao drugi lijek, nakon adrenalina u terapiji bronhospazma i jake hipotenzije koja se javlja pri anafilaktičkom šoku. To se može objasniti dijelom naravi same alergijske reakcije i mehanizmom njihova djelovanja. Naime, histamin je samo jedan od posrednika alergijskih reakcija i učinke drugih posrednika alergijskih reakcija antagonisti H_1 receptora ne sprječavaju budući da su H_1 antagonisti kompetitivni antagonisti, tj sprječavaju vezivanje histamina na receptor te inhibiraju samo daljnje učinke histamina a nemaju vlastito suprotno djelovanje. Nasuprot tome adrenalin je fiziološki antagonist histaminu. On izaziva vazokonstrikciju, bronhodilataciju i stimulaciju rada srca preko svojih zahvatnih točaka (adrenergičnih receptora) i zbog toga je djelotvorniji lijek u sprječavanju za život opasnih učinaka izazvanih histaminom (10).

Osim specifičnog antihistaminskog djelovanja, primjena H_1 antagonista u stomatologiji česta je i zbog drugih njihovih učinaka. Preometazin i ponekad dimenhidrinat (derivat etanolamina) upotrebljavaju se za preanestetsku sedaciju i za sprječavanje mučnine i povraćanja koje mogu uzrokovati opći anestetici. Istodobna primjena opioidnih analgetika (npr. petidina) povećava sedativni učinak (11).

Preoperativnom primjenom prometazina može se postići inhibicija salivarne i bronhalne sekrecije. Iako su mnogo djelotvorniji antimuskarinski lijekovi, u slučajevima kada stomatolog treba sma-

njiti sekreciju sline kod bolesnika koji boluju od hipertenzije ili onih s insuficijentnim srcem, upotrijebit će antagoniste H_1 histaminskih receptora.

Lokalni anestetični učinci H_1 antagonista (difenhidramin) mogu se iskoristiti u stomatologiji u rijetkim slučajevima kada je pacijent alergičan na obje vrste (esterske i amidne) lokalnih anestetika (2).

Ispiranje usta mješavinom jednakih dijelova antihistaminika i otopine antacida znatno smanjuje bol pri liječenju aftoznih ulceracija (difenhidramin/magnezij hidroksid) (12).

Nepoželjni učinci H_1 antagonista

Iako su nepoželjni učinci H_1 antagonista rijetko ozbiljni, ponekad su tako neugodni da se terapija mora prekinuti.

Sedacija je najizraženiji nepoželjni učinak koji se javlja pri primjeni većine antihistaminika (osim novih derivata piperidina). Taj nepoželjni učinak može ograničavati primjenu tih lijekova kod ambulantnih bolesnika. Premda je taj učinak nepoželjan u određenim okolnostima, npr. za bolesnika s pe-ludnom hunjavicom koji mora upravljati motornim vozilom i sl., on se može upotrijebiti i u terapijske svrhe, kao što je opisano. Bolesnika treba upozoriti na mogući utjecaj na psihofizičke sposobnosti, moguću pospanost i smirenost, kako ne bi sudjelovao u aktivnostima za koje su važni budnost i brzi refleksi. Derivati piperidina (terfenadin, astemizol) nemaju sedativan učinak, te su lijek izbora u svim slučajevima gdje sedacija može ometati bolesnika u njegovim aktivnostima (13). Antagonisti H_1 receptora mogu i stimulirati središnji živčani sustav. Stimulacija se može javiti pri primjeni uobičajene doze i tada bolesnici postaju nemirni, nervozni i ne mogu zaspati. Središnja stimulacija je i upadljiva slika predoziranja H_1 antagonista koja može završiti konvulzijama, osobito u male djece (dojenčad, novorođenčad).

Kardiotoksični učinci (duži QT interval, srčane aritmije) opisani su pri primjeni terfenadina i astemizola. Iako vrlo rijetko, mogu se javiti pri uobičajenim terapijskim dozama. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre postoji veći rizik za nastanak kardiotoksičnih učinaka (14).

Suhoća usta također je neželjeni učinak H_1 antagonista pa bolesnik koji pati od toga može potražiti pomoć stomatologa. Suhoća usta posljedica je antimuskarinskog djelovanja te skupine lijekova

izjavlja se uz druge premda često slabije izražene, antimuskarinske učinke poput tahikardije, smetnje vida, retencije urina, opstipacije. S druge strane, time se antimuskarinskim učinkom stomatolog ponekad služi za redukciju lučenja slina u bolesnika kod kojih je primjena antimuskarinskih lijekova kontraindicirana.

Gotovo svi H_1 antagonisti mogu podražiti želudac te izazivati mučninu, povraćanje, epigastričnu bol.

Kod dugotrajne primjene H_1 antagonista opisane su i krvne diskrazije (hemolitička anemija, agranulocitoza, trombocitopenija). Upravo ti nepoželjni učinci mogu izazvati i promjene u usnoj šupljini, koje će prvo uočiti stomatolog i dovesti u vezu s dugotrajnom terapijom antagonistima H_1 receptora.

Antagonisti H_1 receptora mogu izazvati i alergijske reakcije, češće nakon topikalne nego oralne primjene. Reakcije se očituju urtikarijom, egzemom, bulama, petehijama, a vrlo rijetko anafilaksijom. Zbog toga alergijske promjene na koži i sluznici ne treba topikalno liječiti tim lijekovima već za lokalnu primjenu treba rabiti glukokortikoide. Infiltracijska primjena H_1 antagonista (kao lokalnih anestetika) može izazvati lokalno nekrozu tkiva (14).

H_1 antagonisti dobro prelaze u majčino mlijeko, te ih se zbog mogućih neželjenih učinaka u dojenčadi (ekscitacija središnjega živčanog sustava s pojavom konvulzija) ne preporučuje prepisivati dojiljama. Poput drugih antikolinergičnih lijekova antihistaminici mogu inhibirati laktaciju (2).

Nepoželjni učinci mogu biti i rezultat interakcije antihistaminika s drugim lijekovima (tablica 2).

Tablica 2. Interakcije antihistaminika s drugim lijekovima
Table 2. Interactions of antihistamines with other drugs

Antihistaminici	Usporedni lijek	Mogući učinci
H_1 antagonisti	depresori SŽS - barbiturati - opći anestetici - opioidni analgetici - benzodijazepini - neuroleptici - lokalni anestetici - alkohol	središnja depresija
H_1 antagonist	antikolinergici - atropin	antikolinergični učinci

Antihistaminici	Usporedni lijek	Mogući učinci
H_1 antagonist (difenhidramin)	- scopolamin - homatropin - hioscin-butilbromid triciklički antidepresivi nitrati i nitriti fenition adrenalin	- suhoća usta - opstipacija - zamućenje vida - otežano mokrenje ↑ intraokularni tlak ↓ učinak fenitoina ↑ vazokonstriktorni učinak
H_1 antagonisti (terfenadin, astemizol)	derivati azola - ketokonazol makrolidi - eritromicin	↑ kardiotoksičnost
H_2 antagonist cimetidin	lokalni anestetici amidni metronidazol	↑ lokalno anestetski učinci ↑ učinak metronidazola

Legenda: ↑ povećanje
↓ smanjenje

Interakcije antihistaminika s lijekovima

Zbog sedativnog učinka, H_1 antagonisti mogu pojačati učinke svih depresora središnjega živčanog sustava.

Antagonisti H_1 receptora razvijaju i antikolinergičnu aktivnost te istodobna primjena s drugim antikolinergicima može znatno pojačati blokadu kolineričnih receptora.

Nitrati i nitriti (lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju angine pektoris) dilatiraju i krvne žile retine, te povećavaju intraokularni tlak. Usporedna primjena H_1 antagonista, koji antimuskarinskim djelovanjem šire zjenice, može biti opasna u bolesnika s glaukomom (15).

H_1 antagonisti mogu inducirati mikrosomalne enzime jetre te tako ubrzati vlastitu razgradnju, ali i razgradnju drugih lijekova, npr. antiepileptika fenitoina.

Istodobna primjena terfenadina s derivatima azola (npr. ketokonazol) ili makrolidima (npr. eritromicin) povećava rizik za nastanak kardiotoksičnosti. Ne preporučuje se istodobna primjena i kemijski njima sličnih spojeva (mikonazol, metronidazol,

flukonazol odnosno azitromicina, klaritromicina) (14).

Antagoniste H_1 histaminskih receptora stomatolog ne primjenjuje u terapiji, ali velik broj stomatoloških pacijenata upotrebljava te lijekove u terapiji ulkusnih bolesti želuca i dvanaesterca. Cimetidin (Altramet®, Belomet®), H_2 antagonist može kompetitivno inhibirati jetrene enzime odgovorne za metabolizam nekih lijekova. Tako nastaje porast koncentracije tih lijekova u krvi te se povećava rizik za nastanak toksičnih učinaka. Cimetidin uzrokuje smanjeni protok krvi kroz jetru pa se neki lijekovi i zbog toga sporije metaboliziraju (npr.

amidni lokalni anestetici). Antimikrobnom lijeku metronidazolu (Efloran, Flagyl, Medazol) cimetidin smanjuje klirens (2).

Zaključak

Antagonisti H_1 receptora jesu velika skupina lijekova koja ima važno mjesto u terapiji. Znati značajke te skupine lijekova omogućuje i stomatologu bolju procjenu odnosa korisnosti/rizika i njihovu sigurniju primjenu. Daljnja istraživanja i razvoj farmakološke znanosti jamačno će rasvijetliti neke još nedovoljno objašnjene učinke te skupine lijekova, osobito u središnjem živčanom sustavu.

ANTIHISTAMINES - APPLICATION IN DENTAL MEDICINE AND POSSIBLE UNDESIRABLE EFFECTS

Summary

In his practice the dentist comes across allergic reactions which can be detected in the oral cavity and orofacial region. In order to treat these reactions, as in the case of anaphylactic shock, the dentist applies antagonist H_1 receptor. Some antagonist H_1 receptor can be applied by the dentist because of their sedative, antiemetic and of local anaesthetic effect. They are also used for reducing the secretion of saliva.

During application of antagonist H_1 receptors with marked sedative effects the dentist must warn his patient of the possibility of reduced psychophysical ability. The dentist should keep in mind the fact that simultaneous application of other depressors of the central nervous system leads to marked sedation. Antihistamines may interact with many other medications, which can also cause undesirable reactions. On the other hand, some undesirable effects which occur during long-term application of H_1 antagonists, can be seen in the oral cavity. Thus, such patients may ask for the dentist's help because of xerostomia.

Knowledge of the characteristics of this group of medications enables the dentist to utilize their therapeutic value and prevent the possibility of undesirable effects.

Key words: H_1 antagonists, application in dental medicine, undesirable effects

Adresa za dopisivanje:
Address for correspondence:

Dr. Kata Rošin-Grget
Katedra za farmakologiju
Stomatološkog fakulteta
Šalata 11
10000 Zagreb

Literatura

1. CIANCIO SC, BOURGAULT PS. Clinical Pharmacology for Dental Professionals. St. Luis; Mosby Year Book, 1989.
2. TRUMMEL CL. Histamine and histamine antagonists. U: Neidle EA, Kroeger CC, Yagiela JA, (eds): Pharmacology and theapeutics of dentistry. St. Louis: Mosby Comp., 1985.
3. LINČIR I. Farmakologija za stomatologe. Zagreb: Školska knjiga, 1993.
4. BEAVEN MA. Histamine. New Engl J Med 1976; 294:30-36.
5. HILL SJ. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptor. Pharmacol Rev. 1990; 42:45-83.
6. GRUPA AUTORA. Medicinska farmakologija. Urednici: Kunec-Vajić E, Bulat M, i Gjuriš V. Zagreb: Medicinska naklada, 1993.
7. ARRANG JM, GARBARG M, LANCELOT JG. et al. Highly potent and selective ligands for histamine H3 receptors. Nature 1987; 327:117-123.
8. LIPPINCOTT'S ILLUSTRATED REVIEWS. Pharmacology. Eds. Harvey RA and Champe PC. Philadelphia: J.P. Lippincott company, 1992.
9. MC TAVISH D, GOA KL, FERILL M. Terfandine an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1990; 39:552-574.
10. WALTON JG, THOMPSON JW. SEYMOUR RA. Textbook dental Pharmacology and Therapeutics. New York. Oxford University Press, 1989.
11. AHNEFELD FW. et al. Histamine and antihistamines in anesthesia and surgery. Klin Wochenschr 1982; 60:871-877.
12. BURGESS JA. JOHNSON BD, SOMMERS E. Pharmacological management of recurrent oral mucosal ulceration. Drugs 1990; 39:54-65.
13. BRANDON ML. Newer non-sedating antihistamines: will they replace older agents? Drugs 1985; 30:341-377.
14. AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE. AHFS drug information 93. Ed. McEvoy GK. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1993.
15. COWAN FF. Dental pharmacology. Philadelphia. Lea&Febiger, 1992.